

## Diagnoseschwierigkeiten bei Intoxikationen durch natürliche Umweltsubstanzen

# Die Eibe – eine mitunter tödliche Zierkonifere

Thierry Bonjour<sup>a</sup>, dipl. Arzt; Vincent Varlet<sup>b</sup>, PHD; Marc Augsburger<sup>b</sup>, PhD; Dr. med. Jean-Luc Pagani<sup>a</sup>, MER; Dr. med. Olivier Pantet<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine intensive adulte, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

<sup>b</sup> Centre universitaire romand de médecine légale, Lausanne



## Fallbericht

### Anamnese

Ein junger 20-jähriger Patient ohne medizinische oder chirurgische Vorgeschichte wird in ein Universitäts-spital eingewiesen, nachdem er mit einem Herz-Kreislauf-Stillstand in seiner Wohnung aufgefunden wurde. Ein Angehöriger des Patienten hatte im Badezimmer laute Atemgeräusche gehört und auf seine Nachfrage keine Antwort erhalten. Er verständigte den Rettungswagen, der 30 Minuten später eintraf. Die Rettungssanitäter begannen mit einer kardiopulmonalen Reanimation und intubierten den Patienten. Die erste gemessene Herzfrequenz war eine Asystolie, und der Patient wurde unter begleitender externer Herzdruckmassage ins Spital eingeliefert. Die Fremdanamnese konnte keine Erklärung für den Herzstillstand liefern.

### Status

Die Resultate der bei der Spitaleinlieferung durchgeführten Laboruntersuchungen sind unauffällig. Davon ausgenommen sind eine Polyglobulie und eine akute Niereninsuffizienz, die beide durch Dehydrierung bedingt sind, sowie eine leichte Abweichung der Leberenzymwerte (Leukozyten 15,8 G/l, Hämoglobin 178 g/l, Thrombozyten 149 G/l, Natrium 142 mmol/l, Kalium 4,7 mmol/l, Kreatinin 170 µmol/l, Harnstoff 5,6 mmol/l, CK 269 U/l, CK-MB 259 U/l, ASAT 765 U/l, ALAT 581 U/l). Bei der initialen Blutgasanalyse wird eine schwere gemischt metabolisch-respiratorische Azidose in Kombination mit einer Hyperlaktatämie festgestellt (pH-Wert 6,61, pCO<sub>2</sub> 153 mm Hg, Bicarbonat 14,3 mmol/l, pO<sub>2</sub> 30 mm Hg, Laktat 19 mmol/l). Da die Herz-Kreislauf-Tätigkeit nicht spontan wieder einsetzt und obwohl die genaue «No-Flow-Time» schwer zu bestimmen ist (Atmung bis kurz vor Eintreffen der Rettungssanitäter vorhanden), wird der Patient mittels femo-femoralem Anschluss an ein ECMO-Gerät (Extrakorporale Membranoxygenierung) angeschlossen. Die nach dem Anschluss an das ECMO-Gerät durchgeführte Computertomographie-Aufnahme (CT) zeigt ein diffuses Hirnödem, das auf das Mesencephalon drückt, sowie

diffuse alveoläre Verschattungen im Thoraxbereich. Der Zustand des Patienten verschlechtert sich rasch und 24 Stunden nach der Spitaleinweisung wird der Hirntod diagnostiziert.

Da jegliche Hinweise auf die Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstands fehlen, wird im Urin und Blutplasma nach zahlreichen Toxinen (Salizylate, Ethanol, Paracetamol, Amphetamine, Methamphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Buprenorphin, Cannabis, Kokain, Methadon, Opioide, LSD, Phencyclidin und trizyklische Antidepressiva) gesucht. Alle Ergebnisse dieser Laboruntersuchung sind negativ. Infolgedessen wird eine rechtsmedizinische Obduktion angeordnet.

### Diagnostik

Erst mehrere Wochen später können wir mithilfe unserer Kollegen aus der Abteilung für Toxikologie und forensische Chemie des Centre Universitaire Romand de Médecine Légale (CURML, Westschweizer Universitätszentrum für Rechtsmedizin) den auslösenden Faktor dieses Falles erkennen. Durch qualitative Analysen von Urinproben mittels Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS) konnte 3,5-Dimethoxyphenol (3,5-DMP), ein flüchtiges Aglycon des Glykosids Taxicatin der Eibe, nachgewiesen werden. Dies wurde im Labor LAT LUMTOX (Lyon, Frankreich) durch quantitative Analysen mittels Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) bestätigt. Dabei wurden im Urin Paclitaxel (0,90 µg/l), Cephalomannin (1,69 µg/l) und Baccatin III (7,96 µg/l) nachgewiesen. In einer Blutprobe, die denselben Analysen unterzogen wurde, konnte lediglich Baccatin III nachgewiesen werden. Diese Resultate weisen auf den Verzehr von Eibe vor dem Tod hin.

## Diskussion

### Eiben-Vergiftungen

Die Eibe (*Taxus baccata*, Abb. 1) ist eine in Westeuropa weit verbreitete Zierkonifere, deren Toxizität seit über zweitausend Jahren bekannt ist. Der erste beschrie-



Thierry Bonjour



**Abbildung:** Die Toxizität der Eibe ist durch Taxine bedingt, die ausser im Samenmantel in allen Pflanzenteilen enthalten sind (© Xtrex | Dreamstime.com).

Der Intoxikationsfall betrifft die Selbstvergiftung von Catuvolcus, dem König der Eburonen, durch eine Eibenmischung. Später war es bei den Kelten üblich, die Pfeile mit dieser Substanz zu tränken [1]. Obwohl die Eibe weit verbreitet ist, kommen Intoxikationen beim Menschen nur selten vor. Die Mehrheit der Fälle betrifft Tiere und insbesondere Vieh. Die verschiedenen Tierarten reagieren alle unterschiedlich stark auf die giftigen Bestandteile der Pflanze. Pferde scheinen vor Kühen, Ziegen und Schafen am stärksten von der Toxizität betroffen zu sein. Wildhirsche hingegen könnten Eibe aufgrund einer Schutzwirkung ihrer Verdauungssäfte ohne grösseres Risiko fressen [2]. Die Giftigkeit der Eibe ist durch ihre Taxine bedingt, die ausser im Samenmantel in allen Teilen der Pflanze enthalten sind. Der Verzehr des letzteren verursacht lediglich leichte Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Hautreaktionen [3]. Diese Substanzen sind auch in vertrockneten Pflanzenteilen nachweisbar, wobei ihre maximale Konzentration im Winter erreicht wird [1].

### Toxizitätsmechanismus

Die Toxizität der Eibe wird hauptsächlich durch zwei verschiedene Alkaloide sowie deren Derivate mediert: Taxin A ( $C_{35}H_{47}NO_{10}$ ) und Taxin B ( $C_{33}H_{45}NO_8$ ). Eines der Derivate des Taxins A ist Paclitaxel, das zur Behandlung mehrerer Krebsarten häufig zum Einsatz kommt. Durch eine zielgerichtete Wirkung auf die Microtubuli weist es einen antimitotischen Effekt auf [5]. Taxin B ist als das Haupttoxin der Eibe bekannt. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Verabreichung von hochkonzentriertem Paclitaxel in klinischen Phase-1- und -2-Studien zu Nebenwirkungen geführt hat, die den Erstsympto-

men einer Taxin B-Intoxikation ähneln. Daher ist von einem relativ ähnlichen Wirkmechanismus auszugehen. In geringer Konzentration scheint Paclitaxel hingegen keine kardiovaskuläre Wirkung aufzuweisen [1]. Taxin B hat eine negativ ino- und dromotrope Wirkung auf den Herzmuskel. Diese betrifft zwei Arten von Transmembrankanälen, die Kalzium- und Kaliumkanäle. Ihre Blockade durch das Taxin B bewirkt einen Anstieg der intrazytoplasmatischen Kalziumkonzentration. Diese Eigenschaften ähneln denjenigen von Antiarrhythmika der Klasse I und IV (Lidocain, Chinidin, Verapamil) [6].

Die für einen Erwachsenen tödliche Dosis entspricht 50 g Eibennadeln, also 250 mg Taxus-Alkaloid oder ca. 3 mg Taxin pro Kilogramm Körpergewicht. Es ist anzumerken, dass in einer Studie, in der acht Intoxikationsfälle analysiert wurden, nachgewiesen werden konnte, dass der Verzehr zerkleinerter oder zerhackter Eibennadeln eine fünf Mal höhere Konzentration von Taxin-Abbauprodukten im Blut zur Folge hatte als der Verzehr intakter Nadeln [5]. Bei der Anfertigung von Mixturen aus Eibennadeln wird die Toxizität hingegen aufgrund der Instabilität des Extrakts, insbesondere in alkalischem Milieu, verringert [4].

### Klinische Wirkungen

Zunächst führt der Verzehr von Eibenbestandteilen zu Allgemeinsymptomen, wie Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Muskelschwäche, Krampfanfällen und erweiterten Pupillen. Danach kommt es zu Symptomen und Anzeichen, die direkt mit der kardiotoxischen Wirkung der Taxus-Alkaloide in Zusammenhang stehen. Durch die Blockade der Natriumkanäle kommt es zu einer Verbreiterung des QRS-Komplexes und ventrikulären Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern). Die Blockade der Kalziumkanäle führt zu Bradykardie, einem atrioventrikulären Block, einer verringerten Kontraktilität des Myokards sowie arterieller Hypotonie [4]. Durch die Kombination dieser Auswirkungen kommt es häufig zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand. Bei der Obduktion zeigt sich üblicherweise ein unspezifisches Bild (erweiterte Herzkammern, Lungen-, Leber- und Nierenstauung, Hirnödeme) [5], werden jedoch bei der äusseren Untersuchung oder im Verdauungstrakt Eibennadeln gefunden, kann dies diagnostisch richtungsweisend sein [7].

### Diagnosestellung

Wie bei jeder Vergiftung beruht die Diagnostik auch hier zu einem Grossteil auf der Anamnese zusammen mit dem Patienten oder dessen Angehörigen. Der Fund von Eibennadeln ist richtungsweisend. Auch AV-Über-

Korrespondenz:  
Thierry Bonjour, dipl. Arzt  
Centre hospitalier universitaire vaudois  
Département des services  
de chirurgie et d'anesthésiologie  
Route du Bugnon  
CH-1001 Lausanne  
thierry.bonjour[at]chuv.ch

leitungsstörungen, ein verbreiteter QRS-Komplex, ein verlängertes QT-Intervall oder breite und spitze T-Wellen im Elektrokardiogramm (EKG) können ein diagnostischer Hinweis sein.

Das Taxin B, der giftigste Bestandteil, ist instabil und somit schwer nachweisbar. Der Nachweis von 3,5-DMP (einem Aglycon des Eibenglykosids) mittels Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS) ermöglicht hingegen eine erste Diagnose [7, 9]. Anschliessend kann mittels Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung nach spezifischen Alkaloiden der Eibe (Paclitaxel, Cephalomannin, Baccatin III) gesucht werden, um das Vorhandensein von Eibentaxinen eindeutig nachzuweisen.

### Therapie

Es gibt keine spezifische Behandlung. Die medizinische Versorgung beruht hauptsächlich auf der symptomatischen Behandlung und der Unterstützung der Organfunktionen. Im Frühstadium kann die Gabe von Aktivkohle die Absorption des Giftes im Magen ver-

ringern. Beim Auftreten von Arrhythmien ist eine Behandlung mit Antiarrhythmika, bzw. bei Bradyarrhythmie eine externe oder interne elektrische Stimulation des Herzens erforderlich. Bei Anzeichen einer akuten Herzinsuffizienz mit systolischer Dysfunktion ist eine positiv inotrope Behandlung angezeigt. Leider sind diese Interventionen bei einer Vergiftung mit *Taxus baccata* häufig nicht ausreichend. In der Literatur werden mehrere Fälle beschrieben [6, 8], bei denen der Patient trotz eines längeren Herzstillstands überlebt hat, weshalb, wenn möglich, der Einsatz fortgeschrittener Reanimationstechniken, wie der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) anzuraten ist. Sobald die Toxine eliminiert sind, normalisiert sich die Herzfunktion wieder [4]. Von mehreren Autoren wurde ein erhöhter Digoxinspiegel nachgewiesen, der wahrscheinlich durch eine Kreuzreaktion der gegen das Digoxin gerichteten Antikörper und der Alkaloide von *Taxus baccata* bedingt ist [3]. Dies legt den möglichen Nutzen einer Verabreichung von Anti-Digoxin-Antikörpern nahe. Es gilt jedoch zu beachten, dass diesbezüglich nur ein geringer Evidenzgrad besteht. Einige Autoren haben eine rasche, jedoch nur vorübergehende Korrektur der EKG-Veränderungen nach der Verabreichung einer derartigen Behandlung beschrieben. Aufgrund der lediglich vorübergehenden Wirkung stellt sich die Frage nach dem Nutzen einer wiederholten Verabreichung. Taxin B kann aufgrund seines hohen Molekulargewichts und seiner schlechten Löslichkeit nicht durch Hämodialyse entfernt werden. Bei schweren Stoffwechselentgleisungen sollte letztere jedoch zum Einsatz kommen [6].

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.03417>.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Intoxikationen durch natürliche Umweltsubstanzen erweist sich die Diagnosestellung, wie im vorliegenden Fall, als schwierig.
- Obwohl es keine spezifische Behandlung gibt, müssen beim Verdacht auf eine Vergiftung mit *Taxus baccata* besondere Massnahmen, wie die Verabreichung von Anti-Digoxin-Antikörpern und der Anschluss an ein ECMO-Gerät in die Wege geleitet werden.
- Eine lange Reanimationsdauer spricht in diesem Fall nicht gegen den Einsatz des Geräts, jedoch nur, wenn zwischen Herz-Kreislauf-Stillstand und dem Beginn der Reanimationsmassnahmen nicht zu viel Zeit vergangen ist.
- Bei dem hier beschriebenen Fall war der letztgenannte Punkt wahrscheinlich ausschlaggebend für den schlechten Verlauf.